

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/23390 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/06,
A61K 31/55, A61P 25/00, 9/10, 35/00, 29/00 // (C07D
487/06, 223:00, 209:00)

Schifferstadt (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr.-Ed-
uard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09024

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(22) Internationales Anmeldeatum: 15. September 2000 (15.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
199 46 289.5 28. September 1999 (28.09.1999) DE
100 39 610.0 9. August 2000 (09.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

Veröffentlicht:

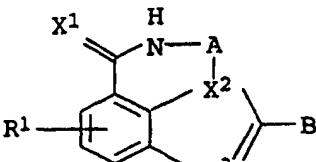
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AZEPINOINDOLE DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: AZEPINOINDOL-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG

WO 01/23390 A2



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well
as to the tautomeric forms thereof, possible enantiomeric and diastere-
omeric forms and the prodrugs thereof, the production and use thereof,
whereby the values have the meaning as given in the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der
Formel (I) sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und dia-
stereomeren Formen, und deren Prodrugs, deren Herstellung und Verwen-
dung, wobei die Werte die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.

Azepinoindol-Derivate, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Azepinoindol-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine

15

Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus

20

NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiemermann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von einer Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunosuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschok (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074). Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, das Inhibitoren des Enzyms PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

In WO 00/42040 sind Azepinoindole aufgeführt, die das PARP-Enzym hemmen. Insbesondere sind dort Derivate als wirksam beschrieben die einen Phenylring in 2-Stellung tragen, der noch mit einfachen Substituenten substituiert sein kann.

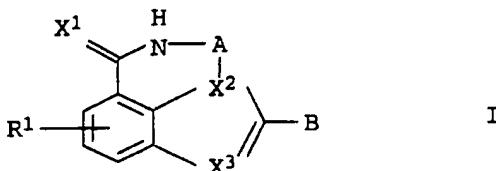
Die hier erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Verbindung I sind bisher nicht beschrieben worden und sind demnach neu.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Azepinoindol-Derivate der allgemeinen Formeln I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

3

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Azepino-indol-Derivate der allgemeinen Formel I

5



I

10 worin

A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

15

X¹ S, O und NH sein kann und20 X² ein Kohlenstoff-Atom, das noch eine Kette C₁-C₄ tragen kann, und N undX³ N und C-R² sein kann, wobei25 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und30 X² und X³ nicht gleichzeitig N sein können, und35 R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig von- einander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasser- stoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und40 35 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlen- stoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial- ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können wie z.B. Ketogruppen, Sulfone oder Sulfoxide,

45

4

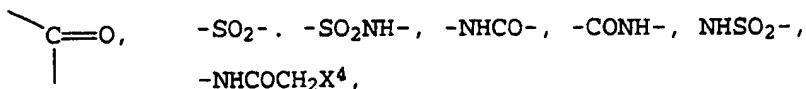
R^4 $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-(G^2)-G^3$ bedeutet, wobei G^1 , G^2 und G^3 nicht gleichzeitig Wasserstoff bzw. eine Bindung sein können und wenn $p = s = 0$ und q oder $r = 1$ oder p, q und $r = 0$, dann können zwei Reste G^1 , G^2 und G^3 nicht gleichzeitig eine Bindung oder Wasserstoff sein, und

5

D S, NR^{43} und O

E Phenyl,

10



und

15

X^4 S, O oder NH bedeuten kann, und

F^1 eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und

20

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt,

25

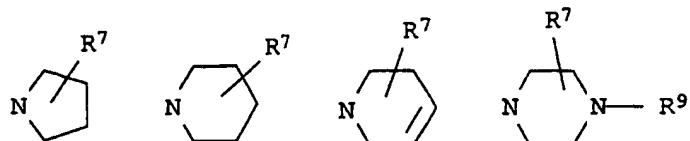
G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

30

35

G^2 $NR^{41}R^{42}$ und

40



45

oder eine Bindung bedeutet und

5

G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

10 p 0 und 1 bedeuten kann und

15 s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

20 R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R⁶ tragen kann, und (CH₂)_t-K und

25 R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂NH₂, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

30 t 1, 2, 3, 4 und

K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

35 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und

40 45

6

R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl

5 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit 10 einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und

15 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

20 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

25 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

30 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

35 Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, wobei

A eine C₁-C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

40 R¹ Wasserstoff ist.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I wie oben angegeben, worin

5 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 10 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können,

15 bedeutet.

Besonders bevorzugt sind für B die Reste:

20 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können.

25 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R⁴ D-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet und D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und 30 F¹ C₂-C₄-Alkyl.

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese 35 beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

40 Alkylketten können jeweils verzweigt oder unverzweigt sein. Unverzweigte Alkylketten sind bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Azepinoindol-Derivate I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen wie z.B. in WO 00/42040 beschrieben.

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Azepinoindol-Derivate I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Azepinoindol-Derivate I kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Azepinoindol-Derivate I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Azepinoindol-Derivate der allgemeinen Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

Die vorliegenden Azepinoindol-Derivate der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke

aufreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische

5 Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse

10 Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen

15 medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzkloppenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Azepinoindol-Derivate I zur Behandlung

20 einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Azepinoindol-Derivate I zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen, zur Behandlung des Multiorganversagens z.B. beim septischen Schock und zur Behandlung des ARDS ("acute respiratory distress-syndrom Schocklunge").

25

30 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

35 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

40 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der

45 Erkrankungen verabreicht werden.

10

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, 5 wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, 10 Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und 15 Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem 20 jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

25 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intra-peritoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, 30 Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Pharmakologisches Beispiel:

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

35 Eine 96well Mikrotiterplatte (Flacon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatten werden über 40 Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. 45 Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA

11

(SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktions-Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-
10 Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamaitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

15 Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertig-
20 mix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wird durch Zugabe von 100 µl 2 M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-LabInstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitor-
25 konzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

30 Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

35 1. 2-(4-(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-
6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

2. 2-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino-
40 [5,4,3-c,d]-indol-6-on

3. 2-(4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-
6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

45 4. 2-(4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

12

5. 2-(4-(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-
6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

6. 2-(4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
5 azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

7. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

10 8. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

9. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

15 10. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

11. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
20 1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

12. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

25 13. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

14. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
30 1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

15. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

16. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
35 1,3,4,5-tetrahydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

17. 2-(4-Homopiperazin-1-yl-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6H-
azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

40 18. 2-(4-(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

19. 2-(4-(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetra-
hydro-6H-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

13

20. 2-(4-(4-*n*-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

21. 2-(4-(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

5 22. 2-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

10 23. 2-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino-[5,4,3-c,d]-indol-6-on

24. 2-(1-*n*-Propyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino-[5,4,3-c,d]-indol-6-on

15 25. 2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino-[5,4,3-c,d]-indol-6-on

26. 2-(1-*n*-Butyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino-[5,4,3-c,d]-indol-6-on

20 27. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino-[5,4,3-c,d]-indol-6-on

25 28. 2-(2-(*N,N*-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

29. 2-(2-(*N,N*-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

30 30. 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

31. 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

35 32. 2-(3-(*N,N*-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

40 33. 2-(3-(*N,N*-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

34. 2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

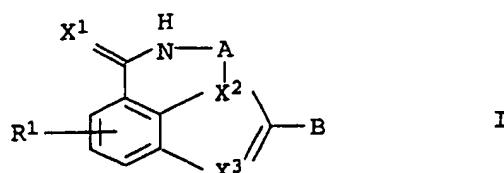
45 35. 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-1,3,4,5-tetrahydro-6*H*-azepino[5,4,3-c,d]-indol-6-on

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15 A eine Kette C_1-C_3 , wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C_1-C_4 -Alkyl, OH, O- C_1-C_4 -Alkyl, COOH, COO- C_1-C_4 -Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

20

X¹ S, O und NH sein kann undX² ein Kohlenstoff-Atom, das noch eine Kette C_1-C_4 tragen kann, und N und

25

X³ N und C-R² sein kann, wobeiR² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl und

30

X² und X³ nicht gleichzeitig N sein können, und

35 R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O- C_1-C_4 -Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig von einander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

40

45

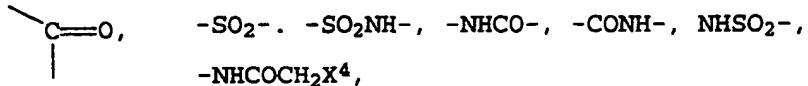
15

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können,

R⁴ -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³ bedeutet, wobei G¹, G² und G³ nicht gleichzeitig Wasserstoff bzw. eine Bindung sein können und wenn p = s = 0 und q oder r = 1 oder p, q und r = 0, dann können zwei Reste G¹, G² und G³ nicht gleichzeitig eine Bindung oder Wasserstoff sein, und

D S, NR⁴³ und O

E Phenyl,



und

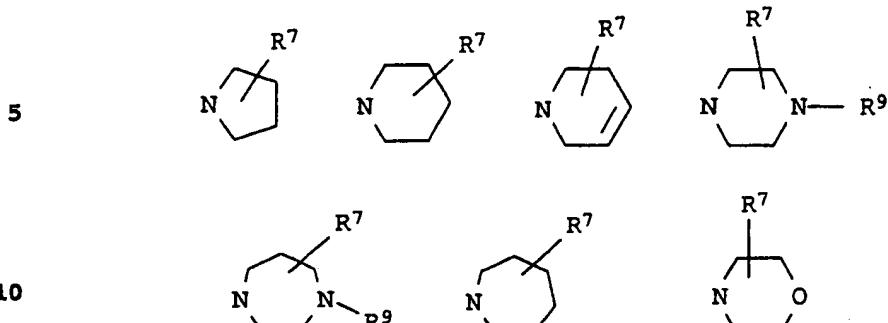
X⁴ S, O oder NH bedeuten kann, und

F¹ eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und

F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt,

G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

16

G² NR⁴¹R⁴² und

oder eine Bindung bedeutet und

15 G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

p 0 und 1 bedeuten kann und

30 s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

35

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R⁶ tragen kann, und (CH₂)_t-K und

40 R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂NH₂, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

17

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

5 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

10 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und

15 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

30 wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

35 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

40 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

18

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

5 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei

10 A eine C₁-C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist.

15 3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

20 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können,

30 bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 3, wobei

35 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 4, wobei

40 R⁴ D-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet und

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

45 F¹ C₂-C₄-Alkyl.

F¹ C₂-C₄-Alkyl bedeutet.

6. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger und Hilfsstoffen Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
- 5 7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln mit PARP-inhibierender Wirkung.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7
- 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die
- 15 durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 20 11. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur
- 25 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur
- 30 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
- 35 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur
- Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel während der Cyclosporine-Therapie, und zur Behandlung während
- 40 und nach Nierentransplantationen.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur
- Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.

20

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.

5

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.

10

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.

15

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

20

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis des Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-syndroms".

25

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

30

22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

35

40

45